

INSTRUMENT AND METHOD FOR CHEMICAL ANALYSIS

Publication number: JP2003107094

Publication date: 2003-04-09

Inventor: KAWANO KOICHIRO; SUDO HAJIME; MOTOMIYA YOSHINORI; MIYAZAKI KANAME; SHIRATO MASATAKA; MORINO TSUYOSHI; KUWATA MASAHIRO

Applicant: TOKYO SHIBAURA ELECTRIC CO

Classification:

- international: G01N31/20; B01J19/00; B81B7/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N1/28; G01N35/00; G01N35/02; G01N37/00; G01N37/00; G01N31/20; B01J19/00; B81B7/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N1/28; G01N35/00; G01N35/02; G01N37/00; G01N37/00; (IPC1-7): G01N37/00; G01N35/02; B01J19/00; B81B7/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N1/28; G01N31/20; G01N35/00

- european:

Application number: JP20010298388 20010927

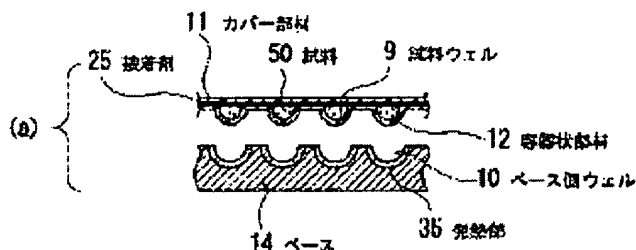
Priority number(s): JP20010298388 20010927

Report a data error here

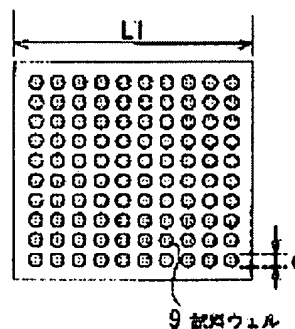
Abstract of JP2003107094

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a micro-reactor (chemical analyzer) that can perform complicated chemical reactions, etc., and can be reduced in running cost and can be used for many various purposes.

SOLUTION: This chemical analyzer (nucleic acid amplifier) is constituted at least of a container-like member 12 in which a plurality of sample wells 9 used as sample containers are arranged, a cover member 11 which covers the sample injecting surface of the member 12, base-side wells 10 attachably/detachably holding the bottom sections of the wells 9, and a base 14 having heat generating sections 35 which can individually heat the base-side wells 10. After the amplification reaction of a nucleic acid (DNA) ends, only the container-like member 12 can be disposed and the base 14, etc., can be used repeatedly.



(b)



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-107094
(P2003-107094A)

(43) 公開日 平成15年4月9日 (2003. 4. 9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
G 0 1 N 35/02		G 0 1 N 35/02	B 2 G 0 4 2
B 0 1 J 19/00		B 0 1 J 19/00	Z 2 G 0 5 2
B 8 1 B 7/00		B 8 1 B 7/00	2 G 0 5 8
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 4
C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	A 4 B 0 2 9

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-298388(P2001-298388)

(22) 出願日 平成13年9月27日 (2001. 9. 27)

(71) 出願人 000003078

株式会社東芝

東京都港区芝浦一丁目1番1号

(72) 発明者 川野 浩一郎

神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(72) 発明者 須藤 肇

神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(74) 代理人 100083806

弁理士 三好 秀和 (外7名)

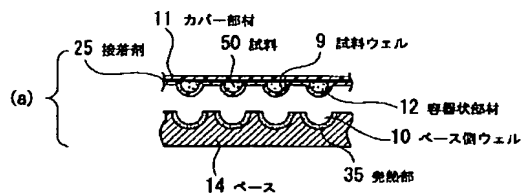
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学分析装置、分析方法

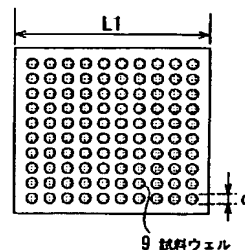
(57) 【要約】

【課題】複雑な化学反応などを行うことができ、ランニングコストの低減や用途の多目的化に寄与することのできるマイクロリアクタ（化学分析装置）を提供する。

【解決手段】化学分析装置（核酸増幅器）は、試料を入れる容器として使用される試料ウェル9を複数配置した容器状部材12と、容器状部材12の試料を注入する面を覆うカバー部材11と、試料ウェル9の底部を着脱可能に保持するベース側ウェル10、ベース側ウェル10毎に個別に加熱することが可能な発熱部35を有するベース14とから少なくとも構成される。核酸（DNA）の増幅反応が終了した後は、容器状部材12のみを使い捨てにすることができ、ベース14等は繰り返し使用することができる。



(b)



【特許請求の範囲】

【請求項1】試料ウェルを複数配置した容器状部材と、該容器状部材の試料を注入する面を覆うカバー部材と、前記試料ウェルの底部を着脱可能に保持するベース側ウェルを有し、前記容器部材を載置可能なベースとを具備することを特徴とする化学分析装置。

【請求項2】前記容器状部材は、前記試料の移動を可能にする試料流路を更に配置し、

前記ベースは、前記試料流路を着脱可能に保持する試料流路用凹部を更に有することを特徴とする請求項1に記載の化学分析装置。

【請求項3】前記ベースは、前記試料ウェル毎に個別に前記試料を加熱することが可能な発熱部を前記ベース側ウェルのそれぞれに更に有することを特徴とする請求項1又は2に記載の化学分析装置。

【請求項4】前記ベース上に設けられ、前記試料流路の底部を押し上げて前記試料流路を塞ぐことが可能なマイクロバルブを更に有することを特徴とする請求項2又は3に記載の化学分析装置。

【請求項5】試料ウェルを複数配置した容器状部材と、該容器状部材の試料を注入する面を覆うカバー部材と、前記容器状部材に隣接し、前記容器状部材から分離可能で前記試料ウェルの底部を着脱可能にはめ込む貫通孔を有するベースと、前記貫通孔に隣接して選択的に配置された伝熱部材と、該伝熱部材に隣接した絶縁部材と、該絶縁部材に隣接し、前記貫通孔を加熱するために選択的に配置された発熱部と、該発熱部に隣接したコールドプレート用伝熱部材と、該コールドプレート用伝熱部材に隣接したコールドプレートとを具備することを特徴とする化学分析装置。

【請求項6】成型用凸型及び成型用凹型を用いて成型された容器状部材上の試料ウェルに試料を分注するステップと、前記試料ウェルの底部のそれぞれをベース上に配置された複数のベース側ウェルの内部にはめ込むステップと、前記試料を分析するステップとを少なくとも含むことを特徴とする分析方法。

【請求項7】前記分注するステップは、前記容器状部材の試料を注入する面にカバー部材を接着した後、前記カバー部材の上から前記カバー部材を貫いて分注器を差し込み、前記試料ウェルの内部に前記試料を注入するステップであり、更に前記分注器によって作られた前記カバー部材の穴を封止剤により塞ぐステップを有することを特徴とする請求項6に記載の分析方法。

【請求項8】容器状部材の試料ウェルの内部に分注器により試料を注入するステップと、前記容器状部材の前記試料を注入する面にカバー部材を接着するステップと、

前記試料ウェルの底部のそれぞれをベース上に配置された複数のベース側ウェルの内部にはめ込むステップと、前記試料を分析するステップとを少なくとも含むことを特徴とする分析方法。

【請求項9】前記試料ウェルの温度をそれぞれ制御するステップを更に有することを特徴とする請求項6～8のいずれか1項に記載の分析方法。

【請求項10】前記容器状部材は前記試料ウェル間を接続する試料流路を有し、該試料流路を介して前記試料を送液するステップを更に有することを特徴とする請求項6～9のいずれか1項に記載の分析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、化学・生化学関連装置の微小化・集積化技術に係り、特にマイクロリアクタ（化学分析装置）の構造、分析方法に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、 μ -TAS（Micro Total Analysis System）と呼ばれる数cm角程度のガラスやシリコン等のチップ上に送液、混合、反応、分析等の機能部を集積化した化学・生化学分析統合システムが提案されている。図18は μ -TASの従来例の一つを示している。図18に示すように、 μ -TASは、ガラスのチップ80内に試料流路51が形成され、試料流路51内で試料（試薬）の混合、反応、検出等を行うことにより、創薬や医療診断の予備実験等を行う。試料注入部62より試料を注入すると、試料は試料流路51を通り混合部61aで混合される。そして、反応部61bで試料の化学反応が起こり、分離部61cで反応後の試料の分離が行われる。反応後の試料は検出部61dで検出され、不要な試料は廃液部60で回収される。 μ -TASは、これまでの分析統合システムに比べてサンプルや試料の量を大幅に減らすことができるため、スループットの時間短縮や廃液の減少が期待される。

【0003】又、微量な核酸（DNA）を効率的に増幅する方法として知られているPCR法（米国特許第4,683,202号明細書参照）は、例えば、95℃前後でDNAを解離させる工程、55℃前後でアニーリングする工程、および約70℃前後で複製を行う工程を含むサイクルを繰り返す。図19は、PCR法を自動的に行う装置である核酸増幅器の従来例の一つを示している。図19では、試料を含む反応管81を金属ブロック（アルミなど）82に設けられたウェル10bに挿入し、ヒータ15と冷却器83により金属ブロック82を温度変化させ、反応管81の温度を制御し反応管81内の反応を行わせる。温度を変化させるものとして、ペルチェ素子のようなヒートポンプ等を用いても構わない。更に、核酸増幅器等の装置機能をマイクロチップのような微小空間内に作りこみ、より複雑な複数の化学反応、創薬などを一度に行うことのできるマイクロリアクタ（化学分析装

置)が提案されている。例えば、「PCRのためのマイクロリアクターの開発」 in T. IEE Japan Vol.119-E, No.10, '99 pp.448-453」において、PCR法にマイクロリアクターを利用することが説明されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記で説明した μ -TASは、創薬や医療診断の場で用いる際、汚染や誤判断を防ぐために使い捨てであることが望ましい。又、 μ -TASに、マイクロヒータのような発熱部、送液におけるバルブやポンプなどを作りこむことは今後必要になると思われる。しかし、発熱部、バルブ等を含めた複雑な構造の μ -TASを使い捨てにすることはコストの増大という点から困難であった。又、 μ -TAS内に発熱部、バルブ等を作りこむと、その他の用途へ μ -TASを使用することができなくなるという問題があった。

【0005】又、遺伝子診断などにおいて多数の病原菌を解析するためには、一度に多数のサンプルに対して異なる温度・反応制御を加えることのできる核酸増幅器の開発が今後不可欠である。しかし、これを行うには、現在の装置を集積化もしくはチップ化する必要があると同時に、使い捨てにすることが必要となる。しかし、集積化した場合には特に個別温度制御が難しくこれが開発の障害となっていた。又、使い捨てにするためには μ -TASと同様に、ランニングコストの増大という問題があった。

【0006】以上のような機能を盛り込んだマイクロリアクター(化学分析装置)では更に複雑な機能をチップ内に盛り込むことになるため、使い捨てに伴うランニングコストの増大やチップの多目的用途への適用、あるいはチップ内のウェルの個別温度制御が困難になることは明らかである。

【0007】上記の問題を鑑み、本発明は、複雑な化学反応などを行うことができ、ランニングコストの低減や用途の多目的化に寄与することのできるマイクロリアクター(化学分析装置)を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため、本発明の第1の特徴は、(イ)試料ウェルを複数配置した容器状部材と、(ロ)容器状部材の試料を注入する面を覆うカバー部材と、(ハ)試料ウェルの底部を着脱可能に保持するベース側ウェルを有し、容器部材を載置可能なベースとを具備する化学分析装置であることを要旨とする。

【0009】ここで、「化学分析装置」とは、様々な化学分析に関する機能を集積化したマイクロリアクターを指す。この化学分析装置は、 μ -TASや核酸増幅器の機能も有する。

【0010】第1の特徴に係る化学分析装置によると、試料を入れる容器状部材は使い捨てができるので、汚染や誤判断を防ぐことが可能となり、ベース等の製作コス

トのかかる部分は繰り返し使うことができるので、ランニングコストの低減につながるとともに、ベース等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0011】又、第1の特徴に係る化学分析装置の容器状部材は、試料の移動を可能にする試料流路を更に配置し、ベースは、試料流路を着脱可能に保持する試料流路用凹部を更に有しても良い。この化学分析装置によると、試料流路上で試料の混合、反応、分離、検出といった化学分析を行うことが可能となる。

【0012】又、第1の特徴に係る化学分析装置のベースは、試料ウェル毎に個別に試料を加熱することが可能な発熱部をベース側ウェルのそれぞれに更に有しても良い。この化学分析装置によると、個々の発熱部を制御することにより、試料毎に個別に加熱することが可能となる。

【0013】又、第1の特徴に係る化学分析装置は、ベース上に設けられ、試料流路の底部を押し上げて試料流路を塞ぐことが可能なマイクロバルブを更に有しても良い。ここで「マイクロバルブ」とは、マイクロ化学分析システムに必要とされる微小な流体制御素子のことであり、微小な弁やローラにより試料流路の流れを制御するものである。さらにこの弁やローラの上下運動、回転運動によりマイクロポンプの機能を備えていても良い。この化学分析装置によると、容器状部材上の試料の流れをせき止めたり動かしたりすることができる。

【0014】本発明の第2の特徴は、(イ)試料ウェルを複数配置した容器状部材と、(ロ)容器状部材の試料を注入する面を覆うカバー部材と、(ハ)容器状部材に隣接し、容器状部材から分離可能で試料ウェルの底部を着脱可能にめ込む貫通孔を有するベースと、(ニ)貫通孔に隣接して選択的に配置された伝熱部材と、(ホ)伝熱部材に隣接した絶縁部材と、(ヘ)絶縁部材に隣接し、貫通孔を加熱するために選択的に配置された発熱部と、(ト)発熱部に隣接したコールドプレート用伝熱部材と、(チ)コールドプレート用伝熱部材に隣接したコールドプレートとを具備する化学分析装置であることを要旨とする。

【0015】第2の特徴に係る化学分析装置によると、容器状部材、貫通孔内壁の金属薄膜、伝熱部材、発熱部、コールドプレート用伝熱部材、コールドプレート等が熱的に連通しているため、コールドプレートの温度が決まれば、発熱部のオンオフによって、容器状部材のコールドプレート温度以上の温度制御が可能である。又、第1の特徴に係る化学分析装置と同様に、試料を入れる容器状部材は使い捨てができるので、汚染や誤判断を防ぐことが可能となり、ベース等の製作コストのかかる部分は繰り返し使うことができるので、ランニングコストの低減につながるとともに、ベース等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0016】本発明の第3の特徴は、(イ)成型用凸型

及び成型用凹型を用いて成型された容器状部材上の試料ウェルに試料を分注するステップと、(ロ) 試料ウェルの底部のそれぞれをベース上に配置された複数のベース側ウェルの内部にはめ込むステップと、(ハ) 試料を分析するステップとを少なくとも含む分析方法であることを要旨とする。

【0017】第3の特徴に係る分析方法によると、試料を入れる容器状部材は使い捨てができるので、汚染や誤判断を防ぐことが可能となり、ベース等の製作コストのかかる部分は繰り返し使うことができるので、ランニングコストの低減につながるのと同時に、ベース等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0018】又、第3の特徴に係る分析方法における分注するステップは、容器状部材の試料を注入する面にカバー部材を接着した後、カバー部材の上からカバー部材を貫いて分注器を差し込み、試料ウェルの内部に試料を注入するステップであり、更に分注器によって作られたカバー部材の穴を封止剤により塞ぐステップを有しても良い。この分析方法によると、容器状部材とカバー部材を接着した後に試料を注入するので、接着する際にはまだ試料が入っておらず、接着の際に試料が漏れる問題がない。

【0019】本発明の第4の特徴は、(イ) 容器状部材の試料ウェルの内部に分注器により試料を注入するステップと、(ロ) 容器状部材の試料を注入する面にカバー部材を接着するステップと、(ハ) 試料ウェルの底部のそれぞれをベース上に配置された複数のベース側ウェルの内部にはめ込むステップと、(ニ) 試料を分析するステップとを少なくとも含む分析方法であることを要旨とする。

【0020】第4の特徴に係る分析方法によると、カバー部材と容器状部材を接着する前に、容器状部材の試料ウェルの内部に分注器により試料を注入しているので、封止剤等を用いる必要がない。又、第3の特徴に係る分析方法と同様に、試料を入れる容器状部材は使い捨てができるので、汚染や誤判断を防ぐことが可能となり、ベース等の製作コストのかかる部分は繰り返し使うことができるので、ランニングコストの低減につながるのと同時に、ベース等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0021】又、第3の特徴及び第4の特徴に係る分析方法は、試料ウェルの温度をそれぞれ制御するステップを更に有しても良い。この分析方法によると、試料ウェル毎に温度制御が可能となり、例えば、核酸増幅器を用いた分析と同じ効果がある。

【0022】又、第3の特徴及び第4の特徴に係る分析方法は、容器状部材は試料ウェル間を接続する試料流路を有し、試料流路を介して試料を送液するステップを更に有しても良い。この分析方法によると、試料の反応を促進することができ、例えば、 μ -TASを用いた分析

と同じ効果がある。

【0023】又、第3の特徴及び第4の特徴に係る分析方法において、容器状部材とカバー部材を接着する際、接着剤を用いても良い。この方法によると、容易に容器状部材とカバー部材を接着することができる。

【0024】又、第3の特徴及び第4の特徴に係る分析方法において、容器状部材とカバー部材を接着する際、容器状部材とカバー部材を井桁を用いてベースに挟み込む方法を用いても良い。この方法によると、井桁を外すだけで容易に容器状部材、カバー部材、ベースの分離ができる。

【0025】又、第1の特徴、第2の特徴で述べた発熱部は接触式の加熱を行うが、分析する際の加熱は、試料に対して接触式でも非接触式でも構わない。非接触で加熱をする際に用いられる光源としては、可視光、赤外線、レーザ、電磁波などが挙げられる。この場合、光源と試料の間に電氣的シャッターが配置され、電氣的シャッターの開閉によって個々の試料を加熱を制御することが可能となる。又、光源が可視光の場合には、電氣的シャッターではなく、マイクロミラーアレイ(光半導体)を利用し、個々の試料を加熱しても良い。

【0026】又、化学分析装置の試料の上部又は近傍あるいはベース内に、熱電対、感温液晶、黒体などを設置し、試料毎に温度の計測を行い、温度制御を行っても良い。

【発明の実施の形態】次に、図面を参照して、本発明の第1及び第2の実施の形態を説明する。以下の図面の記載において、同一又は類似の部分には同一又は類似の符号を付している。ただし、図面は模式的なものであり、厚みと平面寸法との関係、各層の厚みの比率等は現実のものとは異なることに留意すべきである。従って、具体的な厚みや寸法は以下の説明を参酌して判断すべきものである。又、図面相互間においても互いの寸法の関係や比率が異なる部分が含まれていることは勿論である。

【0027】(第1の実施の形態)第1の実施の形態において、化学分析装置(マイクロリアクタ)を、核酸増幅器として使用した例を説明する。第1の実施の形態に係る化学分析装置(核酸増幅器)は、図1(a)に示すように、試料を入れる容器として使用される試料ウェル9を複数配置した容器状部材12と、容器状部材12の試料を注入する面を覆うカバー部材11と、試料ウェル9の底部を着脱可能に保持するベース側ウェル10、ベース側ウェル10毎に個別に加熱することが可能な発熱部35を有するベース14とから少なくとも構成される。容器状部材12は、10~50 μ mの厚さのポリプロピレン等の化学反応に強い樹脂から作られる。カバー部材11は樹脂等の材質からなり、容器状部材12と接着剤25で接着されている。ベース14は、熱伝導率の低い材質からなる。例えば、ガラスエポキシ樹脂、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)等のフッ素樹脂、金

属等からなる。ここで金属は熱伝導率の低いものに限られる。ベース14は、容器状部材12を配置するためのベース側ウェル10とベース側ウェル10毎にそれぞれ備えられた発熱部35を備えている。発熱部35としては、ニクロム線などの電気抵抗の高い金属線からなる電熱ヒータが考えられる。ベース側ウェル10下部に外面接触してそれぞれ熱電対(図示せず)が温度センサとして設けられており、発熱部(ヒータ)35と熱電対は、制御装置(図示せず)に接続されている。制御装置は熱電対からの測定結果が入力され、この入力値に基づいて発熱部(ヒータ)35に通電される電流値となる信号を生成し、発熱部(ヒータ)35にこの信号を出力している。発熱部35としては、各ベース側ウェル10の形状に成型されたカーボンフィルム等の光学的吸収体を備え、この光学的吸収体をハロゲンランプ(赤外線ランプ)、レーザ等により光学的に加熱しても良い。あるいは、赤外線ランプで直接試料ウェル9を加熱するようにしても良い。更に、各ベース側ウェル10に発熱部35としてRFコイルを備えて、RFコイルを高周波電力で加熱するRF誘導加熱方式を用いても良く、各試料ウェル9を収納する金属膜等の電磁波吸収体を発熱部35として、これに50MHz～2.5GHzの高周波の電磁波を照射する方法を用いても良い。ベース側ウェル10が互いに断熱されれば、個々の発熱部35の温度を制御することにより、あるいは各ベース側ウェル10に個別に光エネルギーを与えることにより、ベース側ウェル10を個別に加熱することができる。

【0028】図1(b)は、第1の実施の形態に係る化学分析装置(核酸増幅器)をカバー部材11を外した状態で上から見た図である。化学分析装置(核酸増幅器)の長さL1は、例えば10～30mmであり、試料ウェル9の直径dは1μm～5mmが好ましい。5mm以上の直径としても良いが、集積密度が低下し、マイクロリアクタとしての機能が薄くなる。加工技術が許せば、1μm以下の直径dも可能であるが、混合、反応、分析を行う上での操作性や分析感度の点から現実的ではない。従って、マイクロリアクタとしての集積密度、分析感度や製造の容易性を考慮すれば20μm～1mm程度にすれば良い。より好ましくは0.1～1mm程度とすれば集積密度を高く保ち、かつ操作性も良い。

【0029】第1の実施の形態に係る化学分析装置(核酸増幅器)は、図1(a)に示すように、試料を入れるフィルムで作られた容器状部材12とベース14が分離可能な構成になっている。このため、試料を入れる容器状部材12は使い捨て可能となり、製作コストのかかるベース14や発熱部35は繰り返し使うことができるとともに、ベース14等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0030】第1の実施の形態に係る化学分析装置(核酸増幅器)の構造の変形例を図2に示す。図2(a)は

化学分析装置(核酸増幅器)の一部の詳細を示す分解断面図、図2(b)はそれらの部品を組み立てた断面図である。

【0031】図2に示す化学分析装置(核酸増幅器)は、試料ウェル9を複数配置した容器状部材12と、容器状部材の試料を注入する面を覆うカバー部材11と、容器状部材12に隣接し、容器状部材12から分離可能で試料ウェル9の底部を着脱可能にはめ込む貫通孔30を有するベース14と、貫通孔30に隣接して選択的に配置された伝熱部材33と、伝熱部材33に隣接した絶縁部材34と、絶縁部材34に隣接し、貫通孔30を加熱するために選択的に配置された発熱部35と、発熱部35に隣接したコールドプレート用伝熱部材36と、コールドプレート用伝熱部材36に隣接したコールドプレート37とから少なくとも構成される。

【0032】カバー部材11は、10～50μmの厚さのポリプロピレン等の化学反応に強い樹脂から作られた容器状部材12に接着されている。ベース14に作られた貫通孔30の中に試料50の入った容器状部材12がはめ込まれる。ベース14の長さL12は、0.1～1.0mmで、貫通孔の内半径r2は、250μm程度である。貫通孔30の内壁は金属薄膜31で覆われている。この金属薄膜31の長さL22は、約25μmである。金属薄膜31は、貫通孔30の下部でフランジ形状のランドを形成し、ランドの外半径r3は500μmである。又、金属薄膜31と容器状部材12の間はシリコンオイル、熱伝導性グリースなどによって接触熱抵抗を軽減している。貫通孔30の下部には、ランドとはほぼ同一の外径のはんだ等の結合部材32を介して、熱伝導性の高い銅などからなる伝熱部材33がコーティングもしくははめ込まれている。結合部材32の長さL13、伝熱部材33の長さL14は、それぞれ数10μmである。結局、結合部材32及び伝熱部材33もランドと実質的に同一の外半径r3=500μmであり、直径にすれば1mmとなる。発熱部35と伝熱部材33の間には絶縁部材34がはめ込まれている。第1の実施の形態に係る化学分析装置(核酸増幅器)で、発熱部35をヒータとすると、伝熱部材33へ熱を伝えるために厚みの小さなポリイミドのような絶縁部材34を介することが必要である。絶縁部材の長さL15は、数10μmである。発熱部35への電力供給は絶縁部材34の上面と下面を利用した銅(Cu)、アルミニウム(Al)等の金属薄膜を用いた2層配線を用いて、各発熱部35へマトリクス状に供給される。この2層配線は半導体集積回路に用いられているフォトリソグラフィ技術又はスクリーン印刷の技術で簡単に形成できる。又、発熱部35はその下部にあるコールドプレート37に長さL16=数100μmのコールドプレート用伝熱部材36を介して熱的に接続しているため、発熱部(ヒータ)35の電源を切れば容器状部材12の熱がコールドプレート37へ

逃される。コールドプレート37は、常時例えば50℃程度の一定温度に保たれている。あるいは試料50がDNA以外の場合であれば、電子冷却等により室温以下の10℃程度の一定温度に保つようにしても良い。

【0033】この化学分析装置（核酸増幅器）では、容器状部材12、貫通孔内壁の金属薄膜31、伝熱部材33、発熱部35、コールドプレート用伝熱部材36、コールドプレート37が熱的に連通しているため、コールドプレート37の温度が決まれば、発熱部35のオンオフによって、容器状部材12のコールドプレート温度以上の温度制御が可能である。又、この化学分析装置（核酸増幅器）では、個々の貫通孔30が樹脂や空気などによって互いに断熱されているため個々の熱制御が可能である。

【0034】又、容器状部材12だけをベース14から取り外し、使い捨てにすることができるため、汚染や誤判断等を防ぐことが可能である。製作コストのかかる発熱部35、コールドプレート37等の部品は繰り返し使用することができるため、ランニングコストの低減にもつながるとともに、ベース14等の用途の多目的化に寄与することができる。

【0035】次に、第1の実施の形態に係る化学分析装置（核酸増幅器）を用いて、DNAを増幅する方法を図3～図8を用いて説明する。

【0036】（イ）まず、図3（a）に示すように、フィルム5を成型用凸型20と成型用凹型21の間に配置する。この成型用凸型20と成型用凹型21は、ベース14の上部のベース側ウェル10あるいは貫通孔30の位置及び形状に合わせたものである。成型用凹型21をベース14として転用しても良い。次に、図3（b）に示すように、成型用凸型20の上部あるいは成型用凹型の下部、又はその両方から熱や圧力を加え、フィルムを成型する。これにより、図3（c）に示すような試料ウェル9を有する容器状部材12が作られる。

【0037】（ロ）次に、図4に示すように、成型して作られた容器状部材12とカバー部材11を接着する。接着方法としては、接着剤を用いる他、熱、超音波振動などを用いても良い。

【0038】（ハ）次に、容器状部材12に試料50の分注を行う。カバー部材11と容器状部材12を接着剤を用いて接着すると、図5（a）に示すように、容器状部材12とカバー部材11を接着剤25で接着した状態になる。次に、図5（b）に示すように、分注器23をカバー部材11の上部から、カバー部材11と接着剤25を貫通するように差し込み、容器状部材12の試料ウェル9のそれぞれに試料50を注入する。分注器23を引き抜いた後は、図5（c）に示すように、カバー部材11の上部に分注器23で開けられた穴が存在する。カバー部材11のこの穴を分注器23から滴下した接着剤のような封止剤24によって塞ぐ。図5（d）は、カバ

一部材11の穴を封止剤24で塞いだ図である。この分注器23は、その先端に注射針状のキャピラリー27を有し、キャピラリー27の内径は例えば約0.1mm、外径は約0.3mmである。試料ウェル9の基本寸法dが1μm程度であれば、走査型トンネル顕微鏡のプロープと同程度の微細構造のマイクロキャピラリーを用いれば良い。分注器23は、容器状部材12の試料ウェル9の窪みに合わせ、キャピラリー27を複数本有し、一度の分注で複数の容器状部材12の試料ウェル9に試料50を注入することができる。又、容器状部材12とカバー部材11を接着した後に試料50を注入するので、接着する際にはまだ試料50が入っておらず、接着の際に試料が漏れる問題がない。

【0039】（ニ）次に、図1（a）、図2に示すように、各試料ウェル9に試料50の入った容器状部材12をベース14上に配置する。そして、ベース14上の試料50を発熱部35によって加熱し、分析を行う。試料50が核酸（DNA）であるので、例えば、95℃前後でDNAを解離させ、55℃前後でアニーリングさせ、約70℃前後で複製を行い、増幅させる。

【0040】（ホ）分析終了後は、試料50の入った容器状部材12をベース14から取り外し、試料50に直接触れている容器状部材12やカバー部材11のみが廃棄される。ベース14や発熱部35等は、繰り返し使用される。

【0041】上述した図4に示す接着方法の他に、図6に示すように、容器状部材12とカバー部材11を井桁22によってベース14に挟み込む方法を用いても良い。この方法を詳細に説明すると、まず、図7（a）に示すように、井桁22を用意する。この井桁22は、熱に強い合成樹脂等で作られることが望ましい。井桁22の下部はベース14の溝16に合った形をしている。次に、図7（b）に示すように、ベース側ウェル10の周囲に溝16を配置したベース14を用意する。この溝16は、井桁22の下部の形状に合った形状をしている。試料50の入った容器状部材12をベース14上に配置し、その上にカバー部材11を配置する。次に、図7（c）に示すように、容器状部材12の上に重ねられたカバー部材11の上部から井桁22をベース14上にある窪みに合わせ、はめ込む。即ち、井桁22とベース14により、容器上フィルム12とカバー部材11を挟み込む形にする。この接着方法によると、接着剤等を用いる必要がなく、分析が終了した後、井桁22を外すだけで容器状部材12とカバー部材11の分離が容易にできる。

【0042】又、上述した図5に示す分注方法の他に、容器状部材12に試料50を注入した後にカバー部材11を接着する方法を用いても良い。図8（a）に示すように、容器状部材12の試料ウェル9のそれぞれに分注器23から試料50を注入した後、図8（b）に示すよ

うに、カバー部材11を接着し、図8(c)に示す状態にする。この方法を用いる場合は、容器状部材12とカバー部材11を接着した後に分注を行うことになる。この方法によると、封止剤24等を用いる必要がないという利点がある。試料を加熱する方法として、図1、2で説明した接触式以外に非接触で加熱する方法も考えられる。図9～11は、第1の実施の形態に係る化学分析装置を非接触式で加熱する際の模式図である。

【0043】図9は、光源(輻射源)44と恒温槽41の間に電氣的シャッター42を配置した加熱方法の模式図である。恒温槽41に、試料50を入れるための複数の試料ウェル9を形成し、そこへ試料50を置く。例えば、図2のコールドプレート37の貫通孔30の位置に光学窓をそれぞれ設けた構造にすれば良い。試料ウェル9及び光学窓は、個々に断熱してある。恒温槽41の下には液晶などで作られた電氣的シャッター42が配置され、電氣的シャッター42の下には光源(輻射源)44が配置されている。光源(輻射源)44としては、ハロゲンランプ(赤外線ランプ)、レーザが使用可能である。個々の光学窓に配置された試料ウェル9は、電氣的シャッター42を通り抜けた光源(輻射源)44からの光エネルギー(より一般には電磁波エネルギー)によって加熱される。このため、電氣的シャッター42の開閉を制御することにより指定した試料ウェル9中の試料50のみの温度制御をすることが可能になる。恒温槽41の材質が光学的に不透明で、断熱性が良い材料とすると、光学窓以外の余分な部分を加熱せず、試料50のみを加熱することにより温度制御の精度向上が期待できる。光学窓は加熱用光源の波長に対して透明な光学材料で作成すれば良く、あるいは貫通孔としても良い。

【0044】又、図10は電氣シャッターの代わりにマイクロミラーアレイ45を用いた加熱方法の模式図である。光源(輻射源)44からの光を、マイクロミラーアレイ45を用いてマトリックス状に配置されたターゲット46へ投射する。ターゲット46は、図2のコールドプレート37の貫通孔の位置に光学窓をそれぞれ設けた構造をしている。マイクロミラーアレイ45は約16 μ m四方のミラーを50～130万個数きつめたものであり、それぞれの鏡の角度を $\pm 10^\circ$ ほど動かすことにより、光路を変更し個別のターゲット46への投射が可能となる。このターゲット46の試料ウェル9に、試料50を配置し、マイクロミラーアレイ45の鏡の角度を制御することにより、特定の光学窓に光エネルギーを供給し、特定の試料50のみを加熱することが可能となる。

【0045】更に、図11はレーザ47と恒温槽41の間に電氣的シャッター42を配置した加熱方法の模式図である。レーザ47は、具体的には半導体レーザなどが挙げられる。市販の半導体レーザの波長は600～1000 μ m程度、出力は3mW以上、最近では100mWを越える高出力半導体レーザも開発されている。半導体

レーザは、小さい結晶で能率の高い発光をするので、化学分析装置のような小さな装置の光源として適している。図2のような構造をした恒温槽41の下部に電氣的シャッター42を配置し、電氣的シャッター42の下にレーザ47を配置する。レーザ47からのレーザ光は、レンズ49により電氣的シャッター42全面に均一に当たるようにする。恒温槽41には、図2と同様に、各試料ウェル9に試料50が配置される。電氣的シャッター42に開閉により、レーザ光を制御し、特定の試料ウェル9の試料50のみを加熱することができる。

【0046】容器状部材12上の試料50の温度を制御する方法として、図12、図13に示すような制御方法が考えられる。

【0047】図12は、容器状部材12上の試料50の温度を制御する際の模式図である。図2と同様に、恒温槽41に複数の試料ウェル9を形成し、そこへ試料50を置く。恒温槽41の下には液晶などで作られた電氣的シャッター42が配置され、電氣的シャッター42の下には光源(輻射源)44が配置されている。試料50の上部又は近傍あるいは恒温槽41内に、熱電対、感温液晶、黒体などを設置し、温度の計測を行う。図12では、試料50の上部に温度を感知する赤外線カメラ48を配置している。

【0048】図13を参照し、容器状部材12上の試料50の温度制御を行う手順を説明する。

【0049】(a) ステップS101において、赤外線カメラ48により、恒温槽41上の各試料ウェル9中の試料50の温度をそれぞれの試料50毎に計測する。

【0050】(b) 次にステップS102において、計測温度が目標温度より高い試料ウェル9中の試料50については、ステップS103に進み、その試料50に対する光源(輻射源)44の光路中に位置する電氣的シャッター42を閉める。そして、再びステップS101に進み、温度の計測を行う。

【0051】(c) ステップS102において、計測温度が目標温度より高くない場合は、ステップS104に進む。そして、計測温度が目標温度より低い試料ウェル9中の試料50については、ステップS105に進み、その試料50に対する光源(輻射源)44の光路中に位置する電氣的シャッター42を開ける。そして、再びステップS101に進み、温度の計測を行う。

【0052】(d) ステップS104において、計測温度が目標温度より低くない場合は、ちょうど目標温度であるので、何もせず、再びステップS101に進み、温度の計測を行う。

【0053】この(a)～(d)のステップを一定時間毎に、各試料ウェル9を光学的に走査することを繰り返すことにより、各試料50を適正な温度に保つことができる。

【0054】(第2の実施の形態) 第2の実施の形態

は、本発明に係る化学分析装置（マイクロリアクタ）を、 μ -TASとして使用した例である。第2の実施の形態に係る化学分析装置は、第1の実施の形態と同様に、試料を入れる容器がフィルムで作られ、その容器状部材はベース等と分離可能な構成になっている。図14（a）に示すように、試料50を入れる容器として使用される試料ウェル9と試料流路51を複数配置した容器状部材12と、容器状部材12の試料を注入する面を覆うカバー部材11と、試料ウェル9と試料流路51を着脱可能に保持するベース側ウェル10と試料流路用凹部52を有するベース14とから少なくとも構成される。第1の実施の形態と同様に、容器状部材12は、10～50 μ mの厚さのポリプロピレン等の化学反応に強い樹脂から作られる。カバー部材11は樹脂等からなり、容器状部材12と接着剤25で接着されている。ベース14は、熱伝導率の低い材質からなる。例えば、ガラスエポキシ樹脂、フッ素樹脂、金属等からなる。ここで、金属は熱伝導率の低いものに限られる。

【0055】図14（b）は、第2の実施の形態に係る化学分析装置（ μ -TAS）を上から見た図である。化学分析装置（ μ -TAS）は、試料50を注入する試料ウェル9からなる試料注入部62、試料の分析を行う混合反応分離検出部61、反応後の試料50を回収する試料ウェル9からなる廃液部60を有する。混合反応分離検出部61は、試料50の混合を行う混合部61a、試料50が反応する反応部61b、試料50を分離する分離部61c、試料50を検出する検出部61dからなる。化学分析装置（ μ -TAS）のベース14の一辺の長さL31は、10～30mmであり、試料ウェル9の直径dは1 μ m～5mm、好ましくは20 μ m～2mm程度、より好ましくは0.1～1mm程度である。試料流路51の幅wは、 $d \geq w > (1/10)d$ 、例えば約100 μ mである。

【0056】図14（a）では図示していないが、ベース14内あるいはベース14の下部に発熱部35やマイクロバルブといった化学反応に必要な機構が備えられている。図15～図17は、電磁力により上下運動あるいは回転運動をし、容器状部材12の下から試料50を押し上げて試料50の流路を塞ぐマイクロバルブが備えられた際の化学分析装置（ μ -TAS）の断面図である。これらのマイクロバルブは、ベース14内あるいはベース14の下部に備えられており、容器状部材12と分離可能である。

【0057】図15に示すマイクロバルブでは、上下運動により、試料流路51を押しつぶす弁70をベース14に設け、流体試料50の遮断を行う。さらに弁70の上下運動によりマイクロポンプの機能を設けても良い。この弁70は、電磁石（ソレノイド）の力で開閉を行う電磁弁70を用いる。図15（a）で、試料流路51に対して電磁弁70が上方向に作動し、図15（b）で、

電磁弁70が試料流路51を遮断する。図16は、電磁力により偏心ローラ71を回転することにより容器状部材12内の試料流路51にある試料50を右方向に送り出すマイクロポンプを示す。偏心ローラ71が矢印の方向に回転することにより、試料50は右方向に流れる。図17に示すマイクロポンプでは、ベース14を設けられた3個の電磁弁70a、70b、70cが上下運動をし、容器状部材12に形成された試料流路51内の試料50を順番に押しつぶしていくことによって試料50を輸送する。又、このうちの一つの弁を使えば流体のマイクロバルブとして用いることもできる。具体的なポンプの動きとしては、図17（a）において、右側の電磁弁70cが上がり、試料流路51を塞ぐ。次に、図17（b）において、左側の電磁弁70aも上がり、試料流路51を塞ぐ。次に、図17（c）において、右側の電磁弁70cが下がることにより、試料50は右方向へ流れる。次に、図17（d）において、中央の電磁弁70bが上がることにより、更に試料50は右方向へ流れる。次に、図17（e）において、右側の電磁弁70cも上がり、試料50の右方向への流れが更に強まる。次に、図17（f）において、左側の電磁弁70aが下がることにより、左から試料50が流れ込んでくる。この後中央の電磁弁70bが下がり、図17（a）の状態に戻る。図17（a）～（f）の状態を繰り返すことにより、試料50は左から右方向へ流れる。これらのマイクロポンプによると、容器状部材12上の試料50の流れをせき止めたり動かししたりすることができる。図15～図17に示したマイクロバルブ（マイクロポンプ）は、電磁力により作動しているが、その他の動力を用いても良い。例えば、試料流路用凹部52の一部に、空気を通す管を設け、空気圧により試料流路51を上下に動かしても良い。

【0058】その他、第2の実施の形態に係る小型分析装置（ μ -TAS）は、第1の実施の形態で説明したようなベース側ウェル10毎に個別に加熱することが可能な発熱部や光学窓を更に備えていても構わない。第2の実施の形態に係る化学分析装置（ μ -TAS）では、試料50は一部の試料ウェル9から供給され、加熱冷却や化学反応を起こしながら移動し、混合分離を繰り返しながら廃液部60に流れてゆく。そして、反応が終わった後は、容器状部材12のみを使い捨てにすることができ、製作コストのかかるベース14や電磁弁70、70a、70b、70c、偏心ローラ71等は、繰り返し使用することができる。

【0059】次に、第2の実施の形態に係る化学分析装置（ μ -TAS）を用いて、試料の送液、混合、反応、分析等を行う方法を図14（b）を用いて説明する。

【0060】（イ）第1の実施の形態に係るDNAを増幅する方法と同様に、図3に示すような容器状部材12の成型、図4、図6～図7に示すような容器状部材12

とカバー部材11の接着を行う。これらの方法については、第1の実施の形態において説明したので、ここでは説明を省略する。

【0061】(ロ)次に、容器状部材12をベース14上に配置し、試料注入部62の試料ウェル9a、9bへ試料50の分注を行う。ここでは、例として、試料ウェル9aへ試料Aを、試料ウェル9bへ試料Bを注入する。試料A、試料Bはそれぞれ試料流路51を通り、混合部61aに流れ、ここで混合される。この時、混合部61aの下に発熱部35を設け、熱により反応を促進させても良い。混合した試料A、試料Bは反応部61bを通る間に化学反応を起こし、例えば、試料C、試料Dが合成される。この反応部61bの下にマイクロバルブを設け、電磁弁70や偏心ローラ71を利用し、試料C、Dの送液を行っても良い。次に、分離部61cにおいて、試料Cと試料Dを分離する。この分離は、例えば、小型化化学分析装置(μ -TAS)を傾けることにより、試料Cと試料Dの比重の違いなどを利用して行っても良い。分離した試料Cと試料Dは、それぞれ検出部61dで検出され、分析等が行われる。その後、不要なものは、廃液部60の試料ウェル9c、9dに流れ、回収される。

【0062】(ハ)一連の試料50の分析が終了した後は、試料50に直接触れている容器状部材12やカバー部材11のみを廃棄する。ベース14や発熱部35、マイクロバルブ等は繰り返し使用する。

【0063】(その他の実施の形態)本発明は上記の第1及び第2の実施の形態によって記載したが、この開示の一部をなす論述及び図面はこの発明を限定するものであると理解すべきではない。この開示から当業者には様々な代替実施の形態、実施例及び運用技術が明らかとなる。

【0064】例えば、本発明の第1の実施の形態に係る分析方法では、試料50の分注後に容器状部材12をベース14に配置すると説明したが、容器状部材12をベース14上に配置した後、試料50の分注をベース14上で行っても構わない。

【0065】又、本発明の第1及び第2の実施の形態に係る小型分析化学装置において、発熱部35、電磁弁70等の機構等はベース14内部に作り込まれ、ベースと一体化したものでも構わないし、ベース14の下部に配置され、ベースと分離可能でも構わない。同様に電氣的シャッター42等もベース14内部に作り込まれていても構わないし、ベース14の下部に配置されていても構わない。

【0066】又、本発明の第1及び第2の実施の形態に係る小型分析化学装置では、核酸増幅器や μ -TASとして本発明を用いたが、これらに限らず小型の反応装置に本発明を用いても構わない。

【0067】又、本発明の第1及び第2の実施の形態に

係る小型分析化学装置では、ベース14に発熱部35が設けられたもの、電磁弁70等のマイクロバルブ機構が設けられたものについて説明したが、ベース14はこの両方を同時に備えていても構わないし、ベース14を傾けたり振動させたりする他の機構を備えていても構わない。このように、本発明はここでは記載していない様々な実施の形態等を含むことは勿論である。従って、本発明の技術的範囲は上記の説明から妥当な特許請求の範囲に係る発明特定事項によってのみ定められるものである。

【0068】

【発明の効果】本発明によると、複雑な化学反応などを行うことができ、ランニングコストの低減や用途の多目的化に寄与することのできるマイクロリアクタ(化学分析装置)を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a)は、第1の実施の形態に係る化学分析装置の断面図である。(b)は、第1の実施の形態に係る化学分析装置を上から見た図である。

【図2】第1の実施の形態に係る他の化学分析装置の一部の断面図であり、(a)は部品図、(b)は組み立て図である。

【図3】第1の実施の形態に係る化学分析装置の容器状部材を成型する際の断面図である。

【図4】第1の実施の形態に係る化学分析装置の容器状部材とカバー部材を接着する方法である。

【図5】第1の実施の形態に係る化学分析装置の容器状部材に試料を分注する方法である。

【図6】第1の実施の形態に係る化学分析装置の容器状部材とカバー部材を接着する他の方法である。

【図7】図6に示す接着方法の手順を示した図である。

【図8】第1の実施の形態に係る化学分析装置の容器状部材に試料を分注する他の方法である。

【図9】第1の実施の形態に係る化学分析装置の非接触式加熱方法である(その1)。

【図10】第1の実施の形態に係る化学分析装置の非接触式加熱方法である(その2)。

【図11】第1の実施の形態に係る化学分析装置の非接触式加熱方法である(その3)。

【図12】第1の実施の形態に係る化学分析装置の温度制御方法の模式図である。

【図13】第1の実施の形態に係る化学分析装置の温度制御方法のフローチャートである。

【図14】(a)は、第2の実施の形態に係る化学分析装置の断面図である。(b)は、第2の実施の形態に係る化学分析装置を上から見た図である。

【図15】第2の実施の形態に係るマイクロバルブ機能を備えた化学分析装置の断面図である(その1)。

【図16】第2の実施の形態に係るマイクロバルブ機能を備えた化学分析装置の断面図である(その2)。

【図17】第2の実施の形態に係るマイクロバルブ機能を備えた化学分析装置の断面図である(その3)。

【図18】従来の μ -TASの斜視図である。

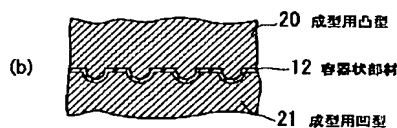
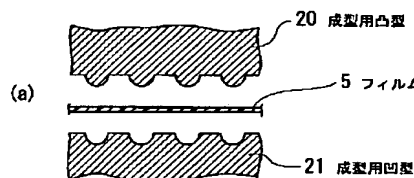
【図19】従来の核酸増幅器の断面図である。

【符号の説明】

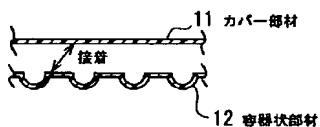
- 1 化学分析装置(核酸増幅器)
5 フィルム
9、9a、9b、9c、9d 試料ウェル
10 ベース側ウェル
10a、10b、…、10e ウェル
11 カバー部材
12 容器状部材
14 ベース
15 ヒータ
16 溝
20 成型用凸型
21 成型用凹型
22 井桁
23 分注器
24 封止剤
25 接着剤
27 キャピラリー
30 貫通孔
31 金属薄膜
32 結合部材
33 伝熱部材
34 絶縁部材

- 35 発熱部
36 コールドプレート用伝熱部材
37 コールドプレート
41 恒温槽
42 電氣的シャッター
44 光源(輻射源)
45 マイクロミラーアレイ
46 ターゲット
47 レーザ
48 赤外線カメラ
49 レンズ
50 試料
51 試料流路
52 試料流路用凹部
60 廃液部
61 混合反応分離検出部
61a 混合部
61b 反応部
61c 分離部
61d 検出部
62 試料注入部
70、70a、70b、70c 電磁弁
71 偏心ローラ
80 ガラスチップ
81 反応管
82 金属ブロック
83 冷却器

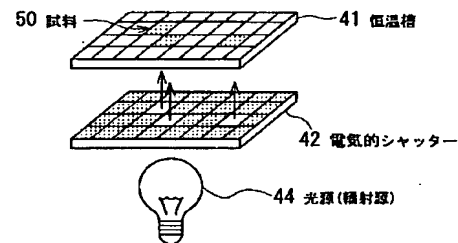
【図3】



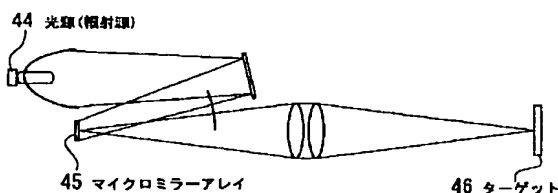
【図4】



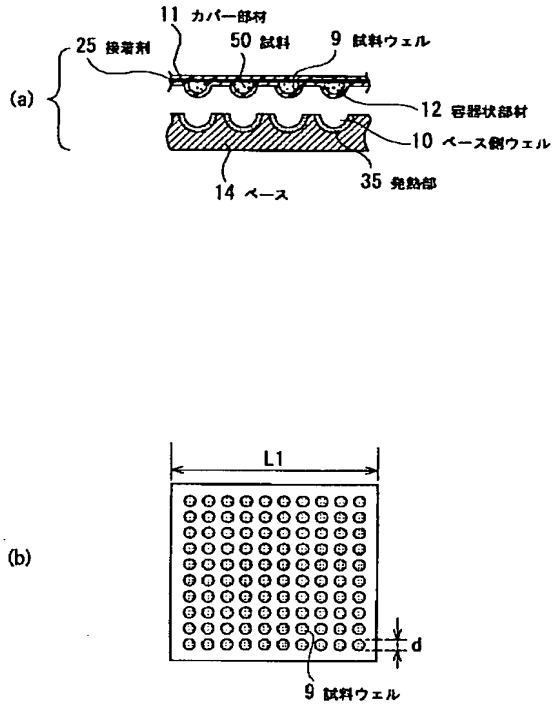
【図9】



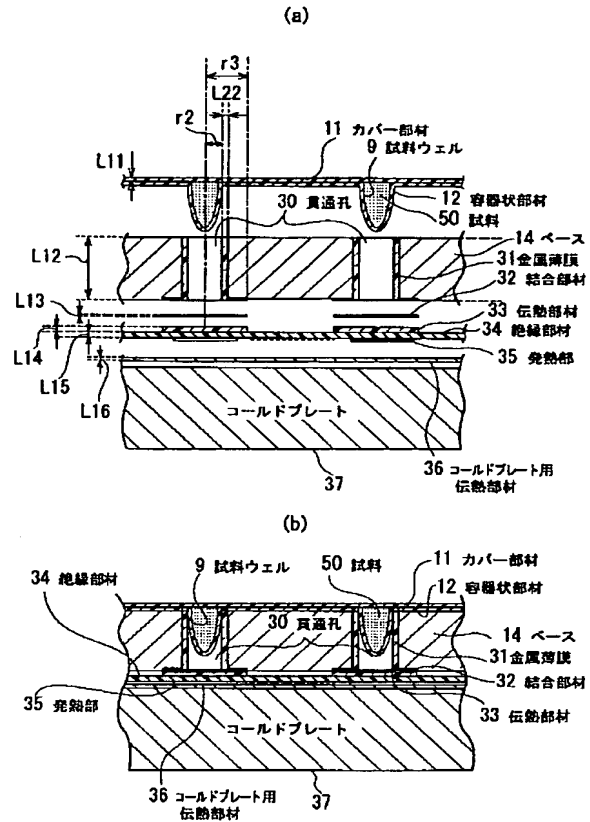
【図10】



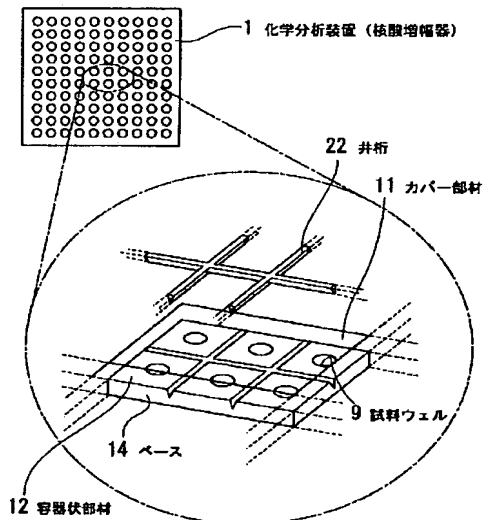
【図1】



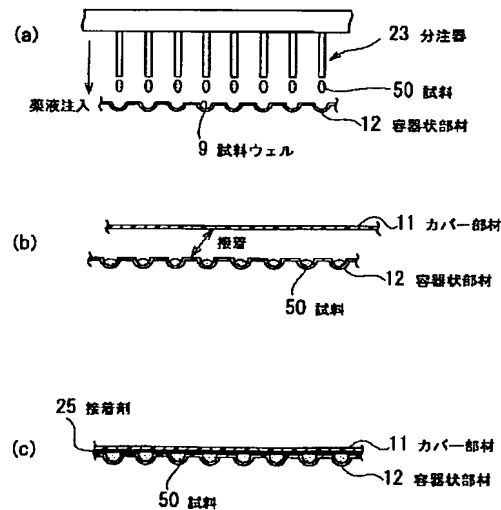
【図2】



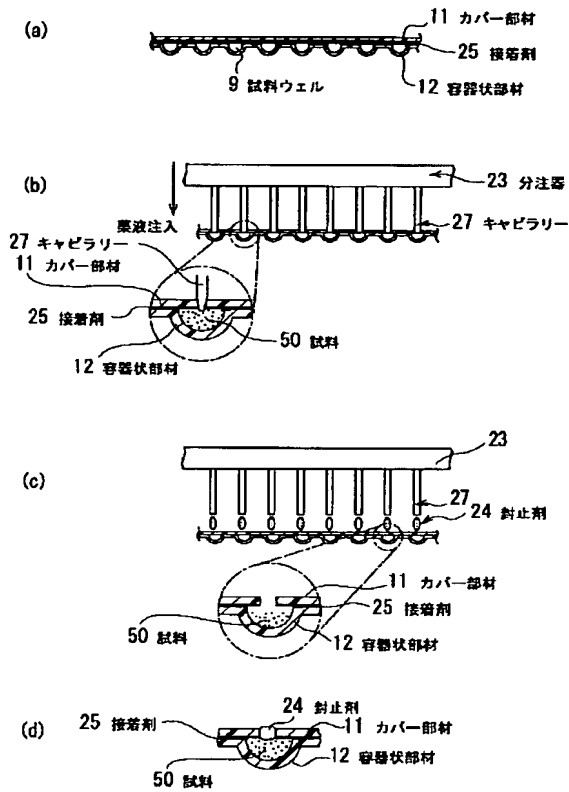
【図6】



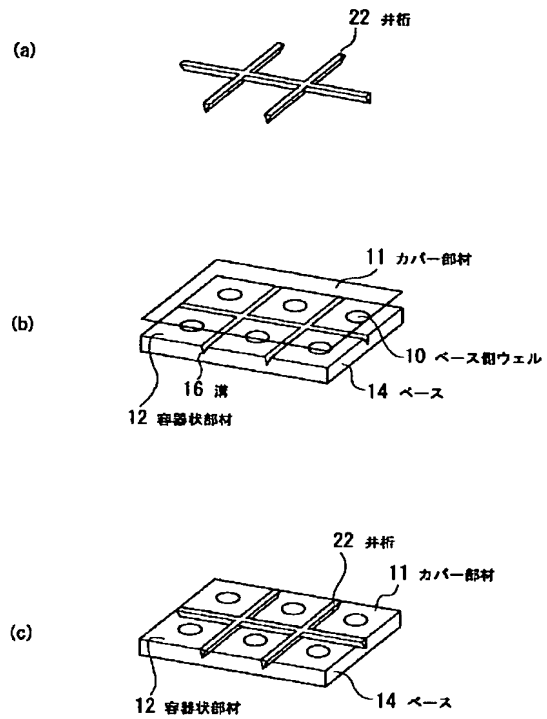
【図8】



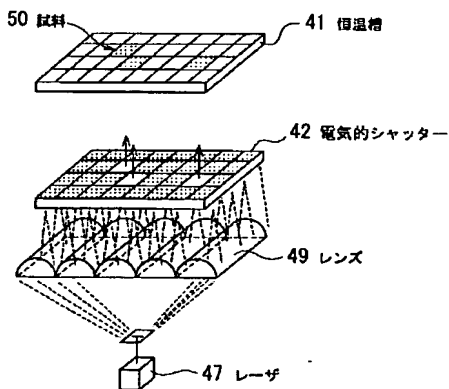
【図5】



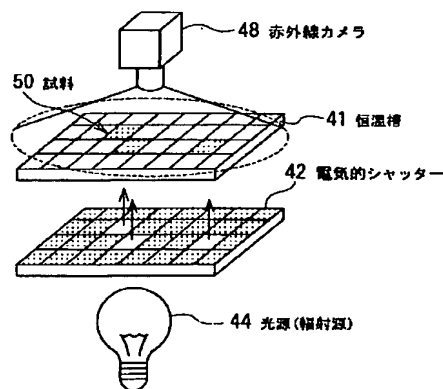
【図7】



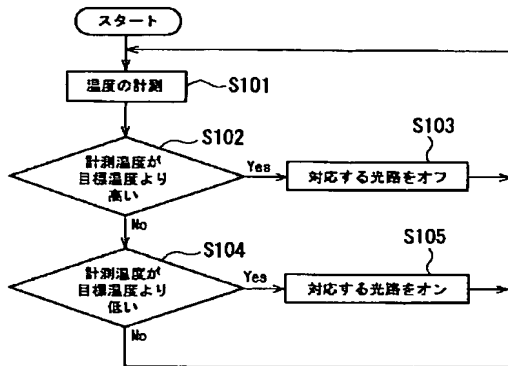
【図11】



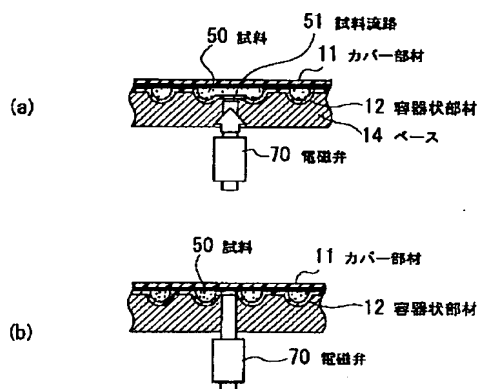
【図12】



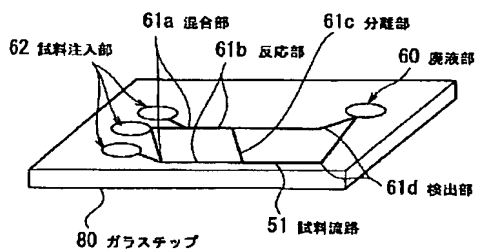
【図13】



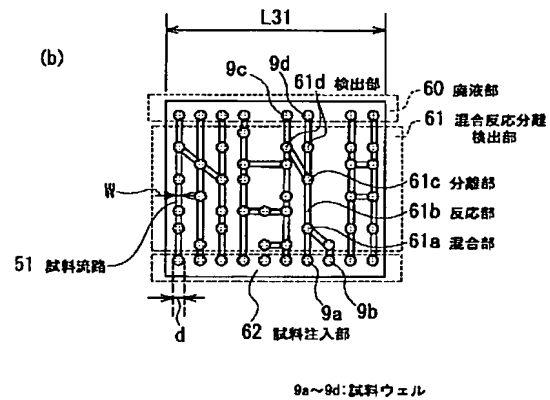
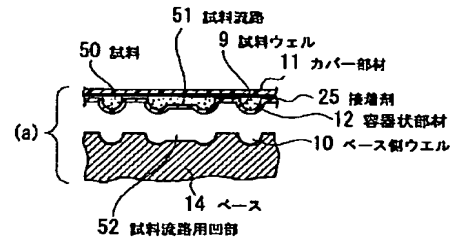
【図15】



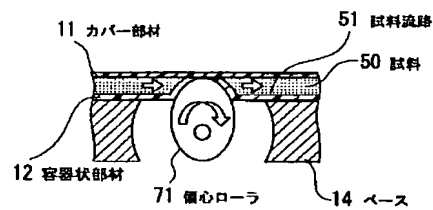
【図18】



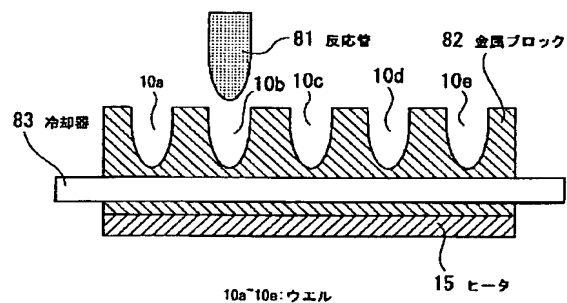
【図14】



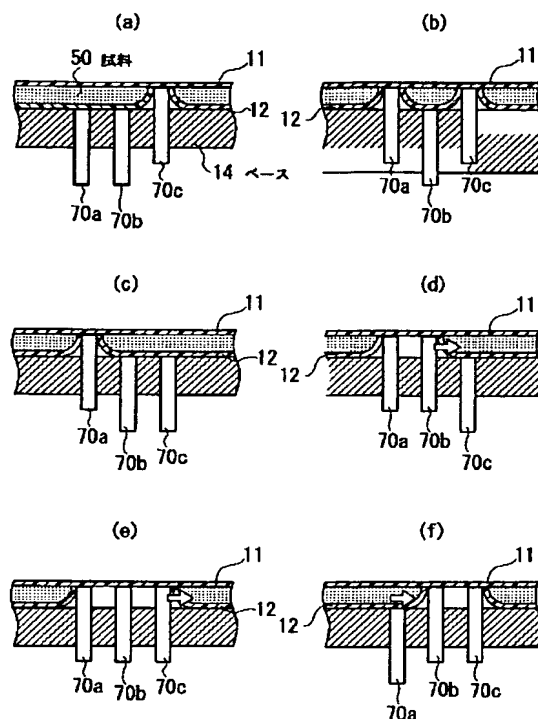
【図16】



【図19】



【図17】



70a, 70b, 70c : 電磁弁
11 : カバー部材
12 : 容器状部材

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特コード (参考)	
C 1 2 Q	1/68	G 0 1 N	31/20	4 B 0 6 3
G 0 1 N	1/28		35/00	B 4 G 0 7 5
	31/20		37/00	1 0 1
	35/00	C 1 2 N	15/00	A
// G 0 1 N	37/00	G 0 1 N	1/28	K

(72)発明者 本宮 佳典
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 宮崎 要
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 白土 昌孝
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 森野 剛志
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

(72)発明者 桑田 正弘
神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地 株
式会社東芝研究開発センター内

Fターム(参考) 2G042 AA01 BD12 CB03 GA01 HA02
HA03 HA05 HA07 HA10
2G052 AA28 AB20 AD06 AD26 AD46
CA02 DA06 DA09 EB11 HC22
2G058 AA01 BB26 CA01 CA02 CA04
DA07 GE01 GE05
4B024 AA11 AA19 CA01 CA11 CA20
HA11
4B029 AA07 AA23 BB20 CC01 FA12
FA15
4B063 QA01 QA13 QA17 QQ41 QR08
QR31 QR38 QR42 QR55 QR62
QS16 QS25 QS34 QX02
4G075 AA30 AA63 BB10 CA02 DA02
FA01 FA05 FC11 FC15